

**СД-42. ЦИКЛИЧЕСКАЯ ГИДРОКСАМОВАЯ КИСЛОТА
НА ОСНОВЕ DL-ВАЛИНА:
СИНТЕЗ И ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ХЕМОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕЕ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Е. Н. Климанова¹, И. В. Выстороп¹, Т. Е. Сашенкова¹,
Д. В. Мищенко¹, М. Е. Неганова²

¹ Институт проблем химической физики РАН,
142432, Россия, Черноголовка, пр. им. академика Н. Н. Семенова, 1

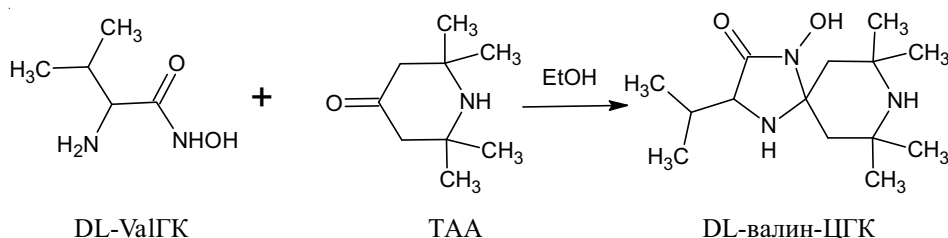
² Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Россия, Черноголовка, Северный проезд, 1

E-mail. neganova83@mail.ru

Онкологические заболевания – острая проблема современной медицины. В данное время в химиотерапии опухолей используется значительное количество лекарственных препаратов, различающихся по химической структуре и механизму действия.

Гидроksamовые кислоты (ГК) вследствие их способности к хелатированию ионов переходных металлов являются эффективными ингибиторами металлоферментов, вовлеченных в канцерогенез [1], поэтому разработка новых ГК на основе метаболически активных α -аминокислот представляется перспективной задачей поиска новых химиотерапевтических препаратов.

Нами исследовалась потенциальная противоопухолевая активность вновь синтезированной циклической гидроksamовой кислоты на основе DL-валина (DL-валин-ЦГК), полученной в ходе реакции DL-ValГК с ТАА в мягких условиях (соотношение реагентов 1 : 1,3, кипячение в этаноле в течение 2 ч).



Предложены эффективные способы проведения реакции DL-ValГК с ТАА: (а) поэтапный способ – с добавлением новых порций ТАА к непрореагировавшей DL-ValГК (3–4 этапа); (б) способ дробной отгонки реакционной воды в виде тройной азеотропной смеси EtOH – бензол – H₂O с периодической добавкой в реакционную среду абсолютированного бензола. В обоих случаях реакция проводится в мягких условиях и позволяет достичь приемлемого выхода продукта (64–70 %).

Терапия опухоли лейкемии Р388 низкотоксичной DL-валин-ЦГК (LD₅₀ = 730 мг/кг) в комбинации с цитостатиками цисплатин или циклофосфан позволила достичь выживания 37,5 % животных экспериментальных групп. При этом усиление противоопухолевого действия цисплатина и циклофосфана в комбинированной терапии сопровождается увеличением средней продолжительности жизни невылеченных животных почти в 1,7 и 2 раза соответственно по сравнению с монотерапией данными цитостатиками.

Таким образом, DL-валин-ЦГК обладает хемосенсибилизирующей противоопухолевой активностью, которая обуславливается, скорее всего, наличием объемной изопропильной группы при имидазолидиновом цикле.

Библиографические ссылки

1. Chemosensitizing Activity of Histone Deacetylases Inhibitory Cyclic Hydroxamic Acids for Combination Chemotherapy of Lymphatic Leukemia / N. S. Yarla [et al.] // Curr. Cancer Drug Targets. 2017. Vol. 18, № 4. P. 365–371.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 18-33-01185 мол_а.